植 物 分 类 与 资 源 学 报　2011，**33**（4）：376～382
Plant Diversity and Resources　DOI：10.3724/SP.J.1143.2011.10237

稻瘟菌 WD 重复功能域中 SSR 的变异及其对蛋白结构的影响*

刘　林，李成云**，高　源，杨　静，查友贵，胡艳玲
（农业生物多样性与病虫害控制教育部重点实验室，农业生物多样性应用技术
国家工程研究中心，云南 昆明　650201）

摘要：含 WD 重复功能域的蛋白能够参与信号传导、转录调控、RNA 剪切、细胞的凋亡等多种功能，在病原菌与寄主植物蛋白互作的过程中扮演着重要的角色。本研究分析了稻瘟病菌基因组中 94 个 WD 功能域基因编码区和调控区中 SSR 的组成、分布，并检测了 7 个蛋白编码区中 SSR 的变异及其对蛋白二级结构的影响。结果表明，WD 功能域基因的编码区和调控区中都含有大量的 SSR，但是 SSR 在这些基因的外显子区、内含子区、5′-UTR 和 3′-UTR 区中 SSR 的组成和分布均不相同；编码区中三碱基和六碱基 SSR 分布较多，这些 SSR 基序大都表现为 GC 含量较高和其所编码的亲水性氨基酸出现的频率远远高于疏水性氨基酸的特点。且检测的 7 个 WD 功能域基因的编码区中的 SSR 位点均具有丰富的多态性，通过 Antheprot（DPM）软件预测发现：SSR 的变异对蛋白的二级结构有一定影响。这暗示着 SSR 的变异对致病相关基因的变异起着十分重要的作用。

关键词：稻瘟病菌；微卫星重复序列；WD 重复功能域；蛋白二级结构
中图分类号：Q 75　**文献标识码**：A　**文章编号**：2095-0845(2011)04-376-07

SSR Variation in the WD Repeats Domain Genes and It′s Effects on Protein Structure of Rice Blast Fungus, *Magnaporthe oryzae*

LIU Lin, LI Cheng-Yun**, GAO Yuan, YANG Jing, ZHA You-Gui, HU Yan-Ling
(*Key Laboratory of Agro-Biodiversity and Pest Management of Education Ministry of China*, *National Engineering Research Center Agro-Biodiversity Applied Technology*, Kunming 650201, China)

Abstract: WD repeats domain containing genes can participate in signal transduction, transcriptional regulation, RNA splicing and apoptosis and so on. WD repeats domain containing genes play important roles in plant-pathogen interactions. SSR component and distribution in coding and regulation region of 94 WD repeats domain containing genes were analyzed in *Magnaporthe oryzae*, and the SSR variation in 7 coding regions of WD repeats domain containing genes was checked and analyzed its effect on secondary structure of protein. The result showed that abundance of SSRs were in the coding region and regulation region of WD repeats domain containing genes, but both SSR component and distribution were different among extron, intron, 5′-UTR and 3′-UTR; tri-nucleotide and hexa-nucleotide SSR in coding region were more than other region, and the frequency of hydrophilic amino acids was relatively higher. In additional, 7 SSR loci of coding region including SSR were polymorphism, and SSR polymorphism of these loci can affect the secondary structure of protein. The data of this study indicated that the mutation of SSR might play an important role for pathogenic gene mutation.

Key words: *Magnaporthe oryzae*; Microsatellite; WD repeats domain containing genes; Protein secondary stucture

* 基金项目：国家“973”项目（2011CB100403），国家自然科学基金（30860161/C14）
** 通讯作者：Author for correspondence; E-mail: li.chengyun@gmail.com; Tel: 0871-5227552
收稿日期：2010-12-13，2011-02-18 接受发表
作者简介：刘林（1980-）女，讲师，研究方向为分子植物病理和植物病害的发生与流行。E-mail: liulin6032@163.com

WD 重复功能域是一类含有多个高度保守的 WD 基元的蛋白质。该类蛋白质家族参与了信号传导、转录调控、RNA 剪切、细胞凋亡、细胞骨架合成、纺锤体的形成和液泡的物质交换等多种功能（Nakayama 等, 1997；Cerna 和 Wilson, 2005；Welcker 和 Clurman, 2008；Hopfer 等, 2006；Lau 等, 2009）。刘红美等（2007）用 RNA 干涉对水稻 WD 结构域基因的功能研究表明，水稻中含有 WD 结构域的基因可能参与了水稻的再分化以及水稻性器官的发育调控等功能。可见含 WD 功能域的基因在生物体中具有重要的调节作用。但是关于稻瘟病菌 WD 功能域基因的研究尚未见报道。

SSR 是指由单、双、三、四、五和六核苷酸重复单元串联排列的简单重复序列。无论是原核生物还是真核生物基因组中都有 SSR 分布，其性质由重复单元的组成、长度及其在基因组中的位置决定。早期人们均认为 SSR 序列为垃圾序列。但是随着对 SSR 序列研究的不断深入，人们改变了这一看法。近来，已有研究表明无论是在基因的编码区，还是调控区，SSR 的扩张或收缩能够导致基因功能的丧失或获得，或者通过影响转录或翻译水平而对基因的表达进行调节等（Li 等, 2004；Cummings 和 Zoghbi, 2000；Rocha 和 Blanchard, 2002）。如在肌强直性萎缩疾病中，蛋白激酶 3′-UTR 的 CTG 三碱基重复大于 50 次重复时将会降低蛋白激酶的活性，进而影响 RNA 的表达，导致肌强直性萎缩疾病的发生（Amack 和 Mahadevan, 2001；Seznec 等, 2001）。编码区中 SSR 的扩张或收缩对基因功能的影响能够引起胚系的不稳定性和体细胞的易变性（Zoghbi 和 Orr, 2000）等。但是，SSR 的扩张或收缩对基因功能的影响也仅在一些 SSR 变异与人类疾病和酵母相关的研究中有报道，而在植物致病性真菌中尚未见报道。

稻瘟病是世界水稻生产上的主要病害，且是研究病原物—植物相互作用的模式系统之一。稻瘟病菌和水稻基因测序的完成，为研究稻瘟病菌与水稻的互作提供了很好的平台。第五版基因注释的稻瘟病菌基因组序列的全长为 38.8 Mb（Dean 等, 2005），编码蛋白质的开放阅读框架（ORF）共 12 841 个，最新公布的基因编码区的总长为 19 888 236 bp，占整个基因组序列的 47.8%。作者利用这些序列，采用软件和手工查找相结合的方式，分析了含 WD 功能域的基因序列以及这些基因上下游各 1 000 bp 范围的核苷酸序列，对其中大于 15 bp，且匹配值大于 80% 的 SSR 进行了系统分析，并对这些基因中 SSR 与功能域之间的位置关系进行了分析，在此基础上，初步分析了 SSR 的扩张或收缩对蛋白二级结构的影响。为揭示稻瘟病菌 WD 功能域基因编码区中 SSR 的变异对基因功能的潜在影响奠定了基础。

1　材料与方法

1.1　材料

本研究所使用的材料是从第五版公布的组成稻瘟病菌的 12 841 个基因中，预测为含 WD 功能域的基因的全部核苷酸序列和其上下游各 1 000 bp 的核苷酸序列；以及这三类基因的氨基酸序列。通过 http://www.broad.mit.edu/annotation/genome/magnaporthe_oryzae/网站下载核苷酸序列和氨基酸序列。

1.2　方法

1.2.1　SSR 的组成及分布频率分析　本研究利用 Gary Benson 博士编写的专门程序（Benson, 1999），以大于 15 bp，匹配值为 80%（指前后 2 个重复单元中相匹配的碱基数在 80%）的标准进行查找后，对互相重叠和出现遗漏的部分进行人工校正和补充。为叙述方便，本研究将所有可循环的序列及与其互补的序列归为一类。即：将一核苷酸重复序列归为 A、C 两类；二核苷酸重复序列归为 AC、AG、AT 和 CG 4 类，3 核苷酸重复序列归为 10 类；4 核苷酸重复序列归为 33 类；5 核苷酸重复序列归为 102 类；6 核苷酸重复序列可归为 350 类。如 3 核苷酸重复序列中，AAG 基序代表了所有 AAG、AGA、GAA、CTT、TCT 和 TTC 的 SSR 序列。

1.2.2　SSR 的变异对基因功能的初步分析　利用 Map Chart 2.1 对编码区中含有 SSR 的基因进行 SSR 和功能域之间的位置关系进行定位，再用 7 对本课题组开发设计的具有较高稳定性的 SSR 引物对采自云南省不同地区的 48 个稻瘟病菌进行 SSR 位点变异的分析，在此基础上通过 Antheprot（DPM）（Deléage 等, 2001）对 SSR 的扩张或收缩对基因的二级结构的影响进行了分析，初步推测 SSR 的变异对含 WD 重复功能域蛋白质结构的影响。

2　结果与分析

2.1　SSR 的组成及分布频率

根据 http://www.broad.mit.edu/annotation/

genome/magnaporthe_oryzae/网站公布的12 841个稻瘟病菌的ORF和对基因功能的预测，共找到94个含WD功能域的基因。其中80个含WD重复功能域的基因中含有内含子1~7个不等（共有内含子198个）。在这些基因的编码区、内含子区以及5′-UTR和3′-UTR区中都含有丰富的SSR（表1）。在94个基因中有55个基因的编码区或调控区都含有SSR（共113个），约占该类基因总数的58.5%，在这些含有SSR的基因中，平均每个基因或基因的调控区至少含有两个SSR。但是，SSR在这类基因的编码区及其调控区中SSR的分布是不均一的，在5′-UTR的数量最多，共38个；其次为3′-UTR，共37个；内含子区最少，仅11个。而且各种重复类型的SSR在基因编码区、内含子区以及5′-UTR和3′-UTR区的分布也不均一。单碱基、二碱基、四碱基和五碱基SSR在基因的调控区（5′-UTR、3′-UTR和内含子区）分布最多，而在基因的外显子区均未检测到SSR；在基因的外显子区三碱基和六碱基SSR分布最多，在基因的调控区分布都较少。

从表2中可见，20个含WD重复功能域的基因编码区中共含有27个SSR，其中六碱基SSR有15个，三碱基SSR有12个，均未检测到单碱基、二碱基、四碱基和五碱基SSR。其中完整的SSR有7个，其匹配值均为100%，其余的为非完整SSR，其匹配值均在85%以上。在三碱基SSR中，除了AAG（*MGG_04802.5*）外，其它的三碱基SSR均存在G+C含量较高的特点；在六碱基SSR中，G+C含量大于50%的SSR共有9个，占六碱基SSR总数的64%以上。在SSR所编码的氨基酸中，天冬氨酸（D）最多，其所占有的基因数也最多，共有10个，其它依次为：谷氨酸（E）6个，甘氨酸（G）5个，丙氨酸（A）和赖氨酸（K）各4个，丝氨酸（S）个，苏氨酸（T）、精氨酸（R）和亮氨酸（L）各2个，脯氨酸（P）1个。从SSR编码的氨基酸看，亲水性氨基酸出现的频率远高于疏水性氨基酸出现的频率。

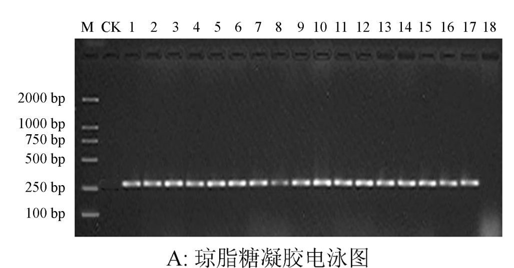
2.2 SSR的变异及其功能分析

为了分析SSR的变异对含有WD重复功能域基因功能的影响，本研究用采自云南省不同稻区的48个稻瘟病菌菌株，检测了7个含WD重复功能域基因中含SSR位点区域的多态性，初步分析含SSR位点的变异情况（图1）。测量各片

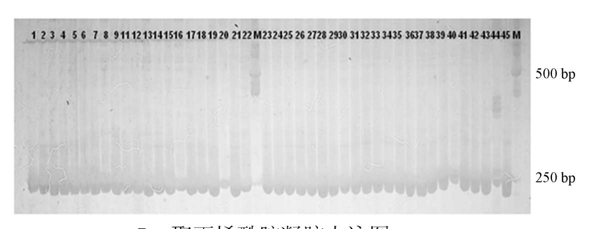
表1 SSR在WD功能域不同基因中的分布

Table 1 The distribution of SSR sequence within different regions of WD repeats domain genes in *Magnaporthe oryzae*

区域 Region	单核苷酸重复 Mono-nucleotide	二核苷酸重复 Di-nucleotide	三核苷酸重复 Tri-nucleotide	四核苷酸重复 Tetra-nucleotide	五核苷酸重复 Penta-nucleotide	六核苷酸重复 Hexa-nucleotide	合计 Total
外显子 Extron	0	0	12	0	0	15	27
5′-UTR	21	5	6	3	0	3	38
3′-UTR	23	3	5	5	1	0	37
内含子 Intron	7	1	0	1	2	0	11



A: 琼脂糖凝胶电泳图



B: 聚丙烯酰胺凝胶电泳图

图1 引物MGG06387的琼脂糖凝胶电泳图和聚丙烯酰胺凝胶电泳图

M为分子量标记，片段大小依次为100、250、500、750、1 000和2 000 bp；图A中1~18为稻瘟病菌样品扩增产物，CK为阴性对照；图B中1~45为稻瘟病菌样品扩增产物

Fig. 1 The Spectrum of polyacrylamide gel electrophoresis of both primers MGG06387

M means marker DL-2000 whose size was 100 bp, 250 bp, 500 bp, 750 bp, 1 000 bp and 2 000 bp respectively; 1-18 standed for DNA samples and ck standed for Negative control in figure A. 1-45 standed for DNA samples in figure B

表 2 稻瘟病菌 WD 功能域基因的编码区中 SSR 的分布及其编码的氨基酸情况

Table 2 SSR distribution and coding amino acid in the coding-region of WD repeat domain in *Magnaporthe oryzae*

基因编号# Gene code	SSR 基序 Motif of SSR	氨基酸序列* Sequence of amino acid	SSR 长度 SSR repeats (bp)	SSR 在基因中的起始位置 SSR start codon	匹配值 Percent match (%)
MGG_ 03198. 5	CATCGG	DA DA DA DA DA DA D	40	865	95
MGG_ 04802. 5	AAG	KKKKKKSKK	27	846	93
MGG_ 03597. 5	TCG	P DDDDD	18	2567	89
	CCT	EEDDDEE	23	2621	87
MGG_ 08345. 5	GAC	TTTV TTT	21	87	90
MGG_ 01711. 5	TCG	DDDDD	15	1390	100
MGG_ 04473. 5	AGG	QDEEEE	17	1414	94
	TCGCGC	SRSRSRS	20	409	95
MGG_ 02743. 5	TCC	EEEEEEEEEEE	32	172	97
MGG_ 14350. 5	CGG	**GGG**P**G**	15	418	87
MGG_ 05325. 5	GGC	**GGGGGGG**	23	19	91
MGG_ 06100. 5	GGC	**GGGGGG**	18	4394	100
MGG_ 00590. 5	GTC	DDDDDDD	21	3443	95
	TCCTTT	DKDKDKDKD	23	1627	100
	TCCTTG	KEKEKEK	20	1612	100
MGG_ 10955. 5	TTTTCC	**G** KEKEKEKE	26	3252	96
	TGGTGC	T**G** TSTS	18	3230	94
MGG_ 08178. 5	TCCTGC	LLL RL R	18	2653	94
MGG_ 09313. 5	TCATCC	EDEDEDEDE	26	151	92
MGG_ 06387. 5	GAGTCG	DSDSDS	18	237	100
MGG_ 06389. 5	CAAGCT	L EL EL E	18	2291	100
MGG_ 02569. 5	GGC	AAAAAA	19	2968	89
	GTCTTC	DDEDED	18	1234	94
MGG_ 03150. 5	GGATGG	D**G** D**G** E	19	699	95
	CCCCCG	RAA**G**A**G**	19	10	95
MGG_ 08829. 5	CCGCCC	PPPPPPP	20	684	100
MGG_ 10590. 5	GCGCCG	SA**G**A**GG**	18	331	94

注：# 字体加粗的基因为稻瘟病菌基因组中新老版本中功能预测相同且 SSR 位点发生变异的基因；

* 下划线的为亲水性氨基酸，字体加粗为未分类的氨基酸，其余为疏水性氨基酸

Note: # The gene of overstriking letter means that the fifthly published genes are same as fourthly published genes and the SSR locus are instable;

* underline is hydrophilic amino acid; overstriking letter is not classified amino acid; others are hydrophobic amino acid

段距上样孔的距离，并通过 Marker 计算出各片段的大小，将其与已测序菌株 70－15 的片段大小进行比较，其结果表明（表 3），在所检测的含有 SSR 的位点均发生了变异，变异的幅度在 13 ~46 bp 之间。若发生的变异均为 SSR 的扩张或收缩引起，那么这些 SSR 扩张或收缩与用于基因组测序且已公布序列的菌株 70－15 相比，其重复次数增加或减少了 3 ~15 次。尤其发生变异的 *MGG06387. 5* 发生变异的位点在基因的功能域内（图 2）。

为更好地理解 SSR 的重要性，仔细分析了基因编码区中 SSR 与功能域之间的位置关系。从图 2 SSR 与各基因功能域的位置关系可以看出，SSR 与功能域之间的位置没有固定的模式。有些 SSR 分布离功能域较远，如 *MGG_10995. 5* 和 *MGG_03597. 5* 等，有些很近，如 *MGG_02743. 5* 和 *MGG_05325. 5* 等，有些则直接分布在功能域内，如 *MGG_04473. 5* 和 *MGG_06387. 5* 等 4 个。位于 N 端，与起始密码子相差小于 100 bp 的基因有 *MGG _03150. 5*（10 bp）、*MGG _05325. 5*（19 bp）和 *MGG_08345. 5*（87 bp）共 3 个。另外 SSR 在编码区的数量表现为 1 ~3 个不等，最

多的为在基因编码区含有一个 SSR 的基因，共有 14 个；其次为含有二个 SSR 的基因，共有 5 个；最少的为含有三个 SSR 的基因，有 1 个。位于 C 端，与终止密码子相差不超过 100 bp 的有 *MGG_00590.5* 和 *MGG_06389.5*。

根据试验结果（表3），估算出 SSR 发生变异

表3　不同位点中 SSR 的变异情况

Table 3　The variation of SSR in different loci

基因编号 Gene code	SSR 基序 Motif of SSR	实际产物大小 Identified product size（bp）	参考序列产物大小 Reference sequence product size（bp）	最大增加重复次数 Largest repeat-added	最小减少重复次数 Smallest repeat-decreased
MG00590	GAC	335～375	329	15	0
MG01711	CGA	280～305	293	4	4
MG02743	GAG	240～280	260	6	6
MG03150	GGATGG	237～273	255	3	3
MG06387	CGACTC	242～255	260	0	3
MG06389	AGCTTG	244～256	262	0	3
MG08829	CCGCCC	237～281	255	4	3

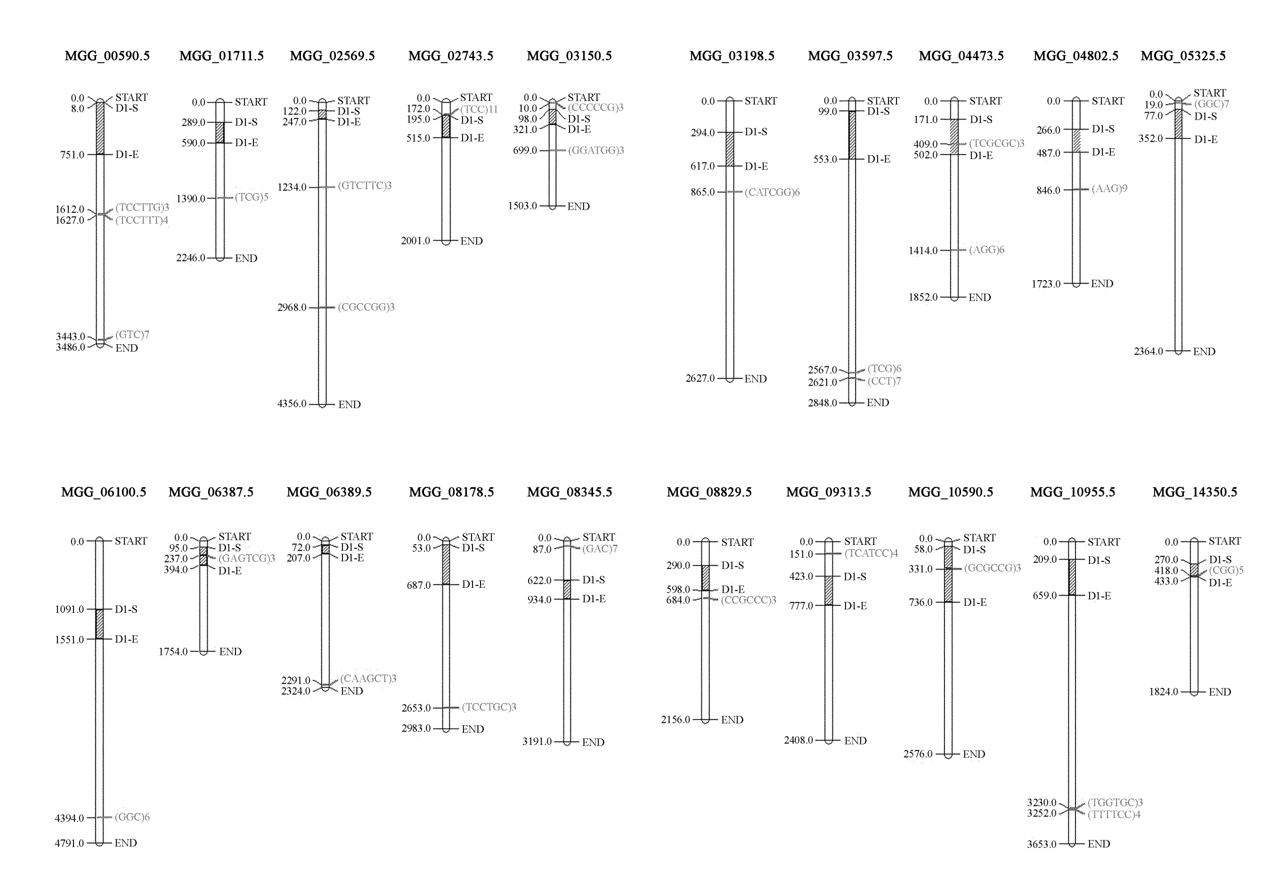


图2　基因中的 SSR 与功能域间的位置关系

图中 START 为基因的5′端，即起始密码子起始的位置，但未包含起始密码子，D1-S、D2-S 和 D3-S 分别代表各功能域的起始点，D1-E、D2-E 和 D3-E 分别代表各功能域的终止点，括号内为 SSR 的基序，括号外为的数字为 SSR 重复的次数。END 为该基因的3′端，即终止子的位置

Fig. 2　The relationship between SSR and functional domain

The START means 5′-terminal or the location of start codon was excluding the base of start codon; D1-SD2-S and D3-S show the start site of functional domain, D1-E D2-E and D3-E show the end site of it; the motif of SSR was show in bracket; and the number out of the bracket means the repeats; the END means 3′-terminal of gene

的幅度，并以此为依据在各基因 SSR 所编码的氨基酸处增加或减少 SSR 所编码的氨基酸数量（增加或减少最大 SSR 重复数量），通过软件 Antheprot 预测 SSR 扩张或收缩后对该基因二级结构产生的影响（图 3）。从图 3 中可以看出 SSR 重复次数的增加或减少能够对基因多个位点处的二级结构产生影响，这些影响包括片层、螺旋、转角和卷曲的增加或减少，以及这些结构的加长或缩短。例如在基因 *MGG00590* 中，当 SSR 减少 15 次重复后，引起了该基因 25 处二级结构发生变异。

3　讨论

作者通过查找和分析稻瘟病菌 WD 功能域基因编码区和调控区中的 SSR 发现，这些基因的调控区和编码区中均含有丰富的 SSR，其中编码区中的 SSR 均为三碱基 SSR 或六碱基 SSR，且 G+C 含量较高的 SSR 所占的比例较大，这与李成云等（2005）对稻瘟病菌阅读框架中 SSR 的组成及其分布特点的研究结果相同。而且在 WD 功能域基因编码区中，SSR 编码的亲水性氨基酸出现的频率远高于疏水性氨基酸出现的频率（表 2）。蛋白质的二级结构与通过对 WD 重复功能域基因中 SSR 的多态性检测结果表明：含有 SSR 的位点是易于变异的。而且通过软件预测稻瘟病菌含 WD 重复功能域基因中 SSR 的扩张或收缩对该蛋白二级结构影响的结果表明编码区 SSR 重复次数的增加或减少可直接影响到蛋白质的二级结构。

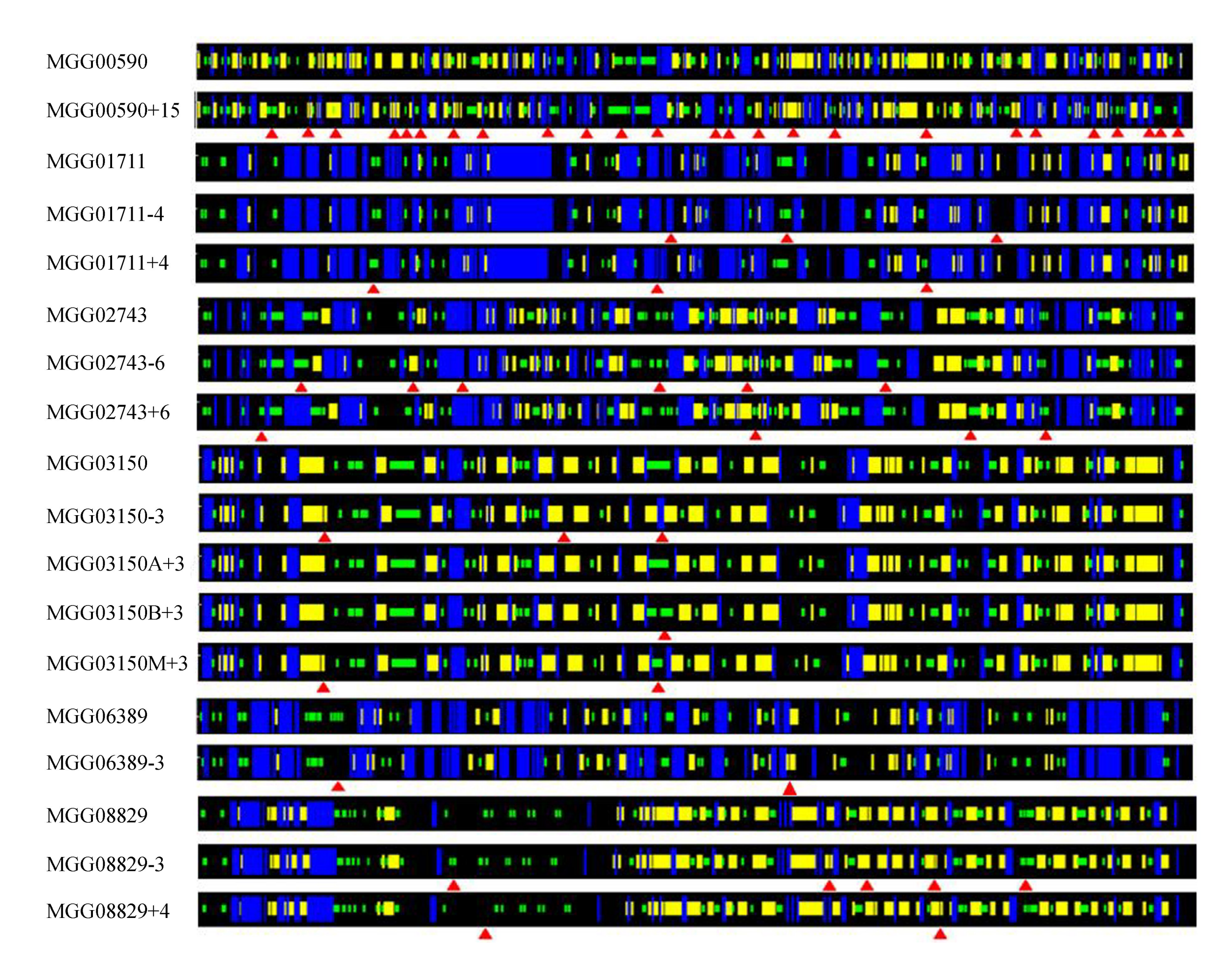


图 3　通过 Antheprot（DPM）预测 SSR 变异对含 WD 重复功能域蛋白二级结构的影响

红色三角型表示发生变异的区域；蓝色标识为 α-螺旋，绿色为 β-转角，黄色为 β-片层，浅蓝色为卷曲

Fig. 3　Predicted SSR variation effecting on protein including WD repeats domain secondary structure by Antheprot (DPM)

Variable regions were highlighted by red solid triangle; the blue, green, yellow and light blue mean α-helix, β-Turns β-sheet and coil, respectively

这与作者对稻瘟病菌蛋白激酶基因中 SSR 易变性检测的结果（刘林等，2010）相似。因此蛋白质二级结构的变化对蛋白质的空间结构会产生一定的影响，从而影响到基因的功能。这也可能是稻瘟病菌致病性易于变异的原因之一。但是，稻瘟病菌 WD 功能域基因中 SSR 的变异对该类基因功能的影响以及其与稻瘟病菌致病性之间的关系还有待进一步的研究。

〔参 考 文 献〕

Amack JD, Mahadevan MS, 2001. The myotonic dystrophy expanded CUG repeat tract is necessary but not sufficient to disrupt C2C12 myoblast differentiation [J]. *Human Molecular Genetics*, **10** (18): 1879—1887

Benson G, 1999. Tandem repeats finder: a program to analyze DNA sequences [J]. *Nucleic Acids Research*, **27**: 573—580

Cerna D, Wilson DK, 2005. The structure of Sif2p, a WD repeat protein functioning in the SET3 corepressor complex [J]. *Journal of Molecular Biology*, **351** (4): 923—835

Cummings CJ, Zoghbi HY, 2000. Trinucleotide repeats: mechanisms and pathophysiology [J]. *Annual Review of Genomics and Humam Genetics*, **1**: 281—328

Dean RA, Talbot NJ, Ebbole DJ *et al.*, 2005. The genome sequence of the rice blast fungus *Magnaporthe oryzae* [J]. *Nature*, **434** (7036): 980—986

Deléage G, Combet C, Blanchet C *et al.*, 2001. ANTHEPROT: An integrated protein sequence analysis software with client/server capabilities [J]. *Computers in Biology and Medicine*, **31** (4): 259—267

Hopfer U, Hopfer H, Jablonski K *et al.*, 2006. The novel WD-repeat protein Morg1 acts as a molecular scaffold for hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 3 (PHD3) [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, **281** (13): 8645—8655

Lau C, Bachorik JL, Dreyfuss G, 2009. Gemin5-snRNA interaction reveals an RNA binding function for WD repeat domains [J]. *Nature Srructural and Molcular Biology*, **16**: 486—491

Li CY (李成云), Li JB (李进斌), Zhou XG (周晓罡) *et al.*, 2005. Frequency and Distribution of Microsatellites in Open Reading Frame of Rice Blast Fungus, *Magnaporthe grisea* [J]. *Chinese Journal Rice Science* (中国水稻科学), **19** (2): 167—173

Li YC, Korol AB, Fahima T *et al.*, 2004. Microsatellites within genes: structure, function, and evolution [J]. *Molecular Biology Evolution*, **21** (6): 991—1007

Liu HM (刘红美), Li XY (李晓瑜), Liu YG (刘耀光), 2007. Functional analysis of several rice WD domain genes by RNA interference [J]. *Journal of South China Agricultural University* (华南农业大学学报), **28** (3): 47—51

Liu L (刘林), Li JB (李进斌), Zhang Y (张悦) *et al.*, 2010. SSR variation in the protein kinase genes and it's effects on protein structure of rice blast fungus *Magnaporthe grisea* [J]. *Mycosystema* (菌物学报), **29** (5): 698—706

Nakayama J, Saito M, Nakamura H *et al.*, 1997. TLP1: a gene encoding a protein component of mammalian telomerase is a novel member of WD repeats family [J]. *Cell*, **88**: 875—884

Rocha EPC, Blanchard A, 2002, Genomic repeats, genome plasticity and the dynamics of *Mycoplasma* evolution [J]. *Nucleic Acids Research*, **30** (9): 2031—2042

Seznec H, Agbulut O, Sergeant N *et al.*, 2001. Mice transgenic for the human myotonic dystrophy region with expanded CTG repeats display muscular and brain abnormalities [J]. *Human Molecular Genetics*, **10** (23): 2717—2726

Welcker M, Clurman BE, 2008. FBW7 ubiquitin ligase: a tumour suppressor at the crossroads of cell division, growth and differentiation [J]. *Narure Reviews Cancer*, **8**: 83—93

Zoghbi HY, Orr HT, 2000. Glutamine repeats and neurodegeneration [J]. *Annual Review of Neuroscience*, **23**: 217—237